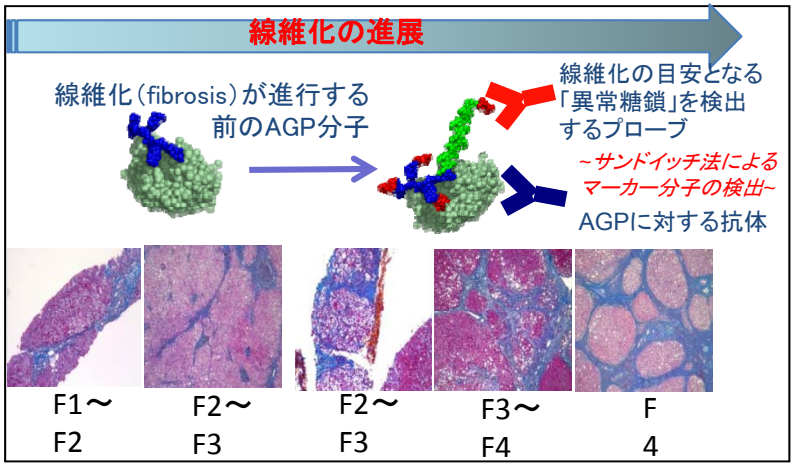
１）ライフサイエンス分野

第2期中期目標期間の主な研究成果

肝疾患等を検出できる糖鎖バイオマーカーの開発　　糖鎖医工学研究センター

【研究成果の概要】

疾患の診断・治療の指標となる糖鎖構造の変化を系統的に見出す新システムを開発し、複数の疾患糖鎖マーカーを見出すことに成功した。そのために当該センターが有する先進技術、レクチンマイクロアレイ、IGOTプロテオミクス法などを駆使した。見いだされた候補糖タンパク質群の中から、肝臓で生じる線維化の程度を評価できる優れた糖タンパク質マーカーを発見した。それぞれ100～130万人、150～200万人と推定されるB型およびC型肝炎ウィルス感染者は、感染から20～25年の後に肝硬変に進展し、肝細胞がんへと至るが、線維化が進行する程、がん化のリスクは高くなる。線維化の進行を、従来は肝臓組織を採取するため検査入院が必要な生検検査で評価していたところを、血液検査によって検出することが可能となった。



肝硬変、肝細胞がんへと進展する慢性肝炎を検出できる低侵襲の検査技術を開発

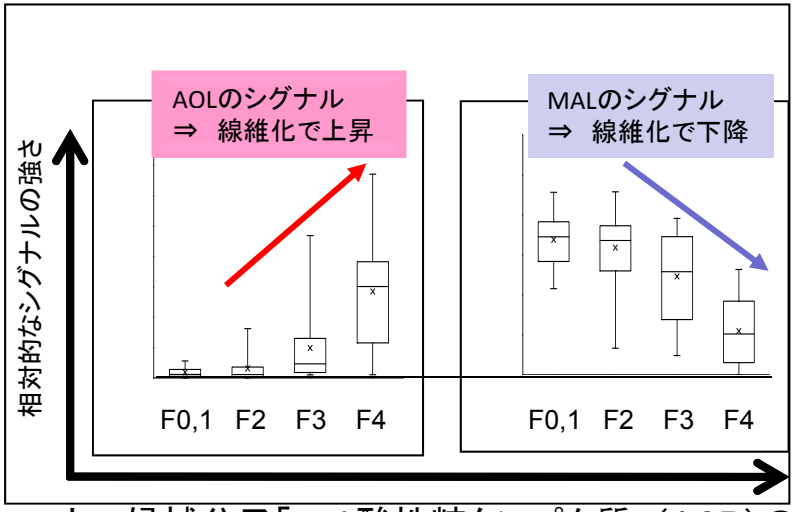
【第2期中期計画の内容】

小項目：Ⅰ-1-(1)-①　生体反応の分子メカニズムの解明によるバイオマーカーの探索と同定

・がん等の疾患の早期診断と治療に役立てるため、疾患マーカーとして有効な糖鎖の探索と同定を行う。

【開発技術の用途】

・ウイルス性肝炎に起因する肝線維化の進行度を血液検査によって簡便に評価することが可能になるため、市中病院などで臨床検査としての実用化が期待される。



マーカー候補分子「α１酸性糖タンパク質」（AGP）の糖鎖構造変化

第2期中期目標期間の主な研究成果

創薬ターゲットの高効率抽出を可能とする遺伝子発現の大容量解析

生命情報工学研究センター

【研究成果の概要】

・世界的に高速で高精度なRNA配列情報解析するアルゴリズムを開発した。

・従来よりも高感度な実験手法を用いることで、高発現する新規機能性RNA候補1600個を同定した。

【第2期中期計画の内容】

小項目：Ⅰ-1-(2)-② バイオインフォマティクス技術を利用した創薬支援技術の開発

・バイオインフォマティクスで予測した機能性RNA候補についてウェット実験による検証を共同研究によって加えて、機能性RNAのアノテーションを実施する。

【開発技術の用途】

・遺伝子ネットワーク解明のための基盤研究を推進するキーファクターとなる。

・創薬標的やバイオマーカーなど産業応用の対象となる可能性がある。

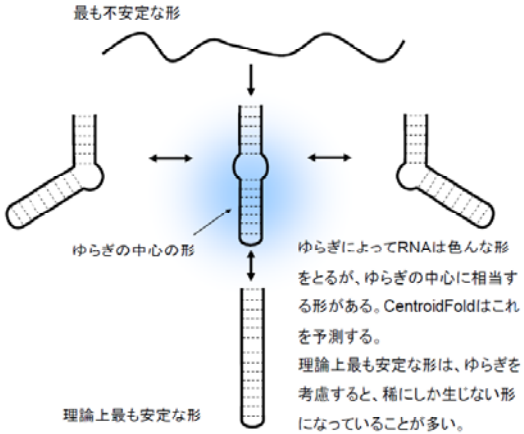


図1 高精度RNA二次構造予測アルゴリズム

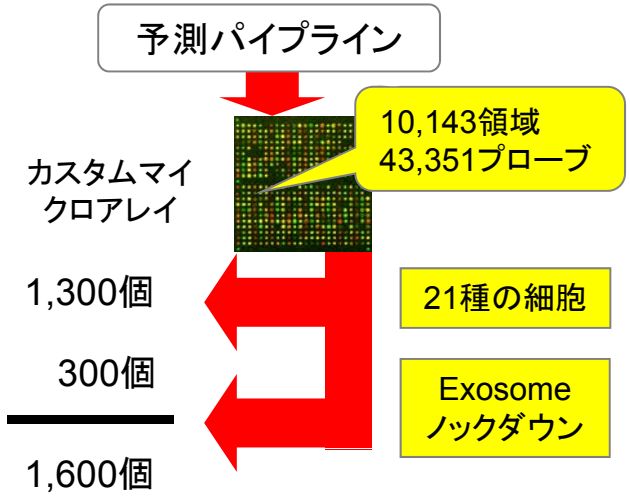


図2 新規RNA候補の同定

第2期中期目標期間の主な研究成果

大容量高効率ヒトタンパク質発現技術　　バイオメディシナル情報研究センター

【研究成果の概要】

世界最大のヒトタンパク質発現リソース（HuPEX)を利用し、発現ベクター構築からタンパク質発現までの工程を、インビトロ系で行う技術開発に成功した（図１）。この方法により2万種のヒトタンパク質を１週間で合成することが可能になった。また、この発現リソースのクローン情報を搭載したデータベースHGPDも公開した。この発現リソースを網羅的に発現したタンパク質をインビトロプロテオームと名付け、様々な利用技術の開発を行っている（図2）。

【第2期中期計画の内容】

小項目：Ⅰ-1-(2)-①　ヒト遺伝子産物の機能に基づいた創薬支援技術の開発

・ヒトゲノム情報のタンパク質への効率的な翻訳体制を確立する。これを利用してプロテインチップ（アレイ）などの解析ツールを開発する。さらに発現タンパク質やアレイを利用して、タンパク質の機能を制御する低分子化合物や自己抗体解析による疾患マーカーの探索を行う（図2）。

【開発技術の用途】

・ハイスループットな創薬スクリーニングシステムの構築が可能になり、創薬開発を加速する。

・血中の自己抗体の種類、量を網羅的に調べることにより、新規自己免疫疾患の発見、疾患の早期診断が可能になる。

・臓器移植などに伴う自己抗体の形成のモニタリングが可能になる。

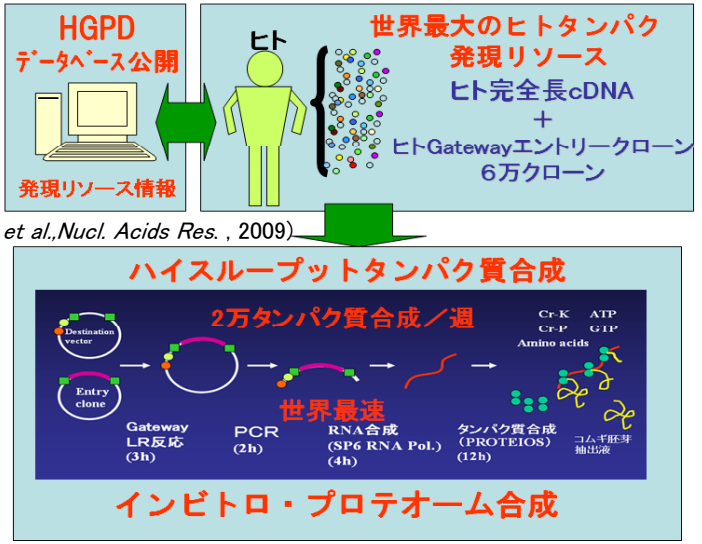


図１タンパク質発現リソースからタンパク質へ
(Goshima *et al.*, *Nature Methods*, 2008)

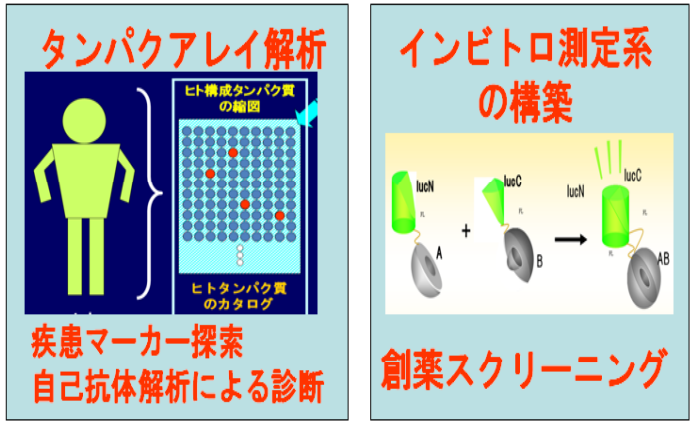


図２網羅的な発現タンパク質の利用

第2期中期目標期間の主な研究成果

効率的な抗体精製技術の開発　　生物機能工学研究部門

【研究成果の概要】

需要が拡大している抗体医薬の製造工程を高度化することを目的に、配向制御型高密度タンパク質固定化技術を開発し、これを抗体親和性を有するタンパク質に適用して、世界最高の抗体結合性能を示す抗体精製用アフィニティクロマトグラフィー担体を開発した。また、分子立体構造情報に基づくタンパク質分子デザインプログラムを開発し、これを用いて抗体親和性を有するタンパク質を改変して、その構造安定性と抗体親和性を向上させることに成功した。

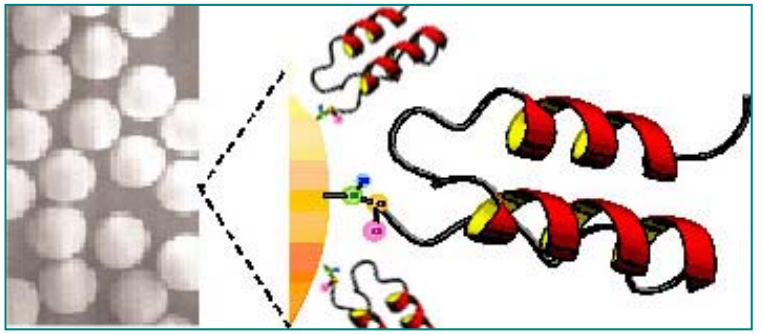
【第2期中期計画の内容】

小項目：Ⅰ-4-(2)-①　バイオプロセス技術の高度化

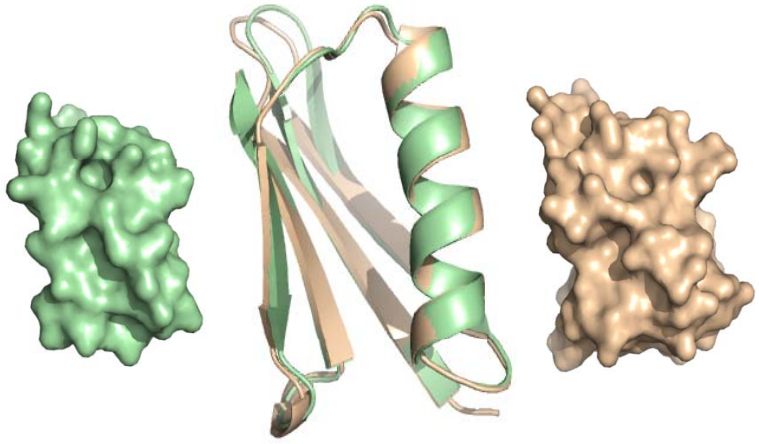
・医用タンパク質等を精製・濃縮するために、目的とする分子に結合する高分子リガンドを設計し製造する技術を開発する。

【開発技術の用途】

・抗体医薬精製用のアフィニティクロマトグラフィー担体
・抗体検査研究試薬キット



抗体親和性を有するリガンドタンパク質が配向して高密度結合した高性能アフィニティクロマトグラフィー担体のモデル図



分子デザインプログラムで設計した改変タンパク質の結晶構造（右、橙）と、天然由来である改変前のタンパク質の構造（左、緑）の比較

第2期中期目標期間の主な研究成果

安全なiPS細胞の作製　　器官発生工学研究ラボ

【研究成果の概要】

産総研のオリジナル技術「持続発現型センダイウイルスベクター」を使ってiPS細胞作成用ベクターを開発し、染色体に外来遺伝子が残っていない安全性の高いiPS細胞を高効率で作製することに成功した。

【第2期中期計画の内容】

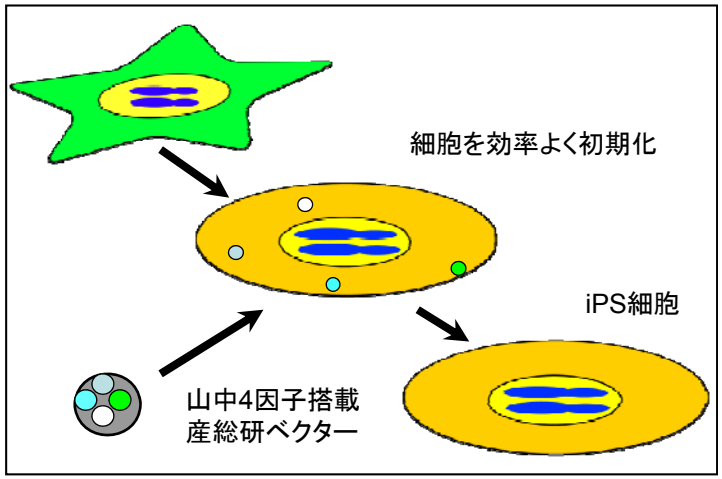
小項目：Ⅰ-1-(2)-① ヒト遺伝子産物の機能に基づいた創薬支援技術の開発

・2006年に発表されたiPS細胞は再生医療の切り札として期待されるが、染色体上に初期化用遺伝子が残って細胞のがん化を引き起こすことが最大の課題となっていた。産総研の技術によりこの問題が解決され、iPS細胞の実用化に展望を開いた。

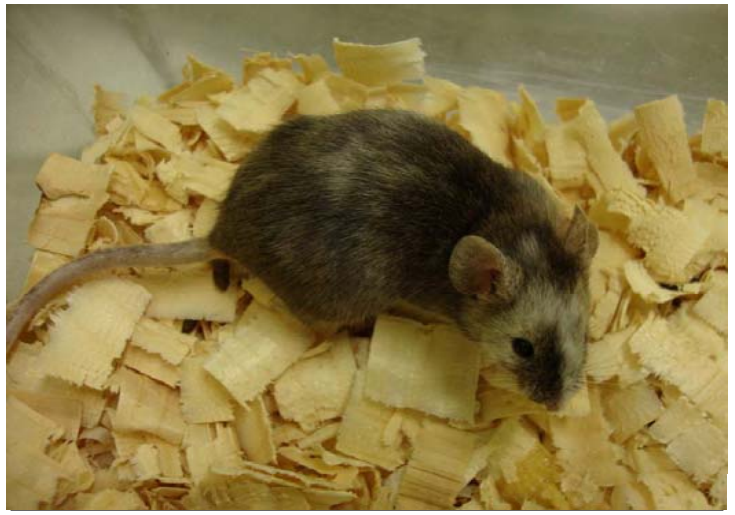
【開発技術の用途】

・患者由来の細胞を使ったテーラーメード再生医療の実現

・多様な遺伝的背景を持った質の高いiPS細胞を使った創薬スクリーニングの促進



安全性の高いiPS細胞の作成法



産総研iPS細胞由来のマウス

第2期中期目標期間の主な研究成果

歯（親知らず）からiPS細胞を樹立

セルエンジニアリング研究部門

【研究成果の概要】

親知らず（歯胚）を酵素（コラーゲナーゼ）処理して、細胞を得たのち、一次並びに二次培養により、間葉系細胞を増殖させた。増殖した細胞にSOX2、OCT4、KLF4遺伝子をレンチウィルスを用いて導入することにより、人工多能性幹細胞（iPS細胞）が作製できた。

【第2期中期計画の内容】

小項目：Ⅰ-2-(2)-①　組織再生による喪失機能の代替技術の開発

・生体親和性に優れた組織細胞による再生医療を実現するため、三次元細胞培養技術を用いた骨・軟骨、心筋及び血管等の組織再生技術を開発して臨床応用を行う。

【開発技術の用途】

・これまで抜歯時に捨てられていた親知らずが、iPS細胞の供給源となることが明らかになり、容易に細胞を採取、利用できる方法を確立した。

・歯由来のiPS細胞が再生医療に利用できる可能性を示した。

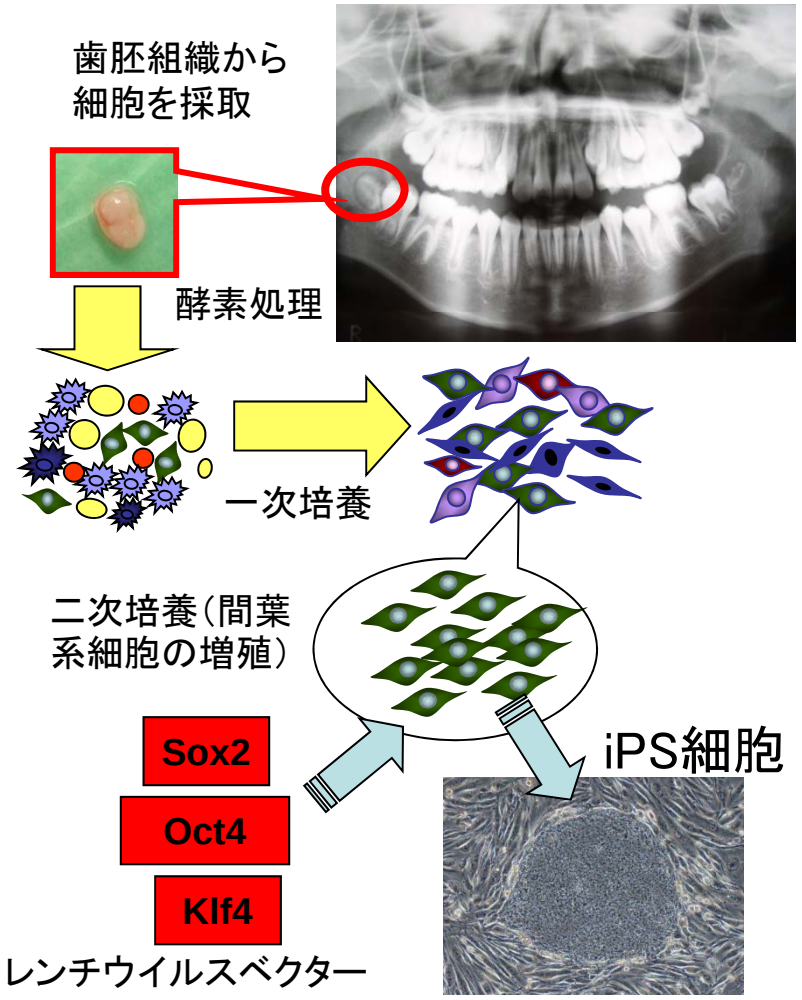


図　親知らずからiPS細胞の作製

第2期中期目標期間の主な研究成果

医薬品原料生産のための植物工場

ゲノムファクトリー研究部門

【研究成果の概要】

・医薬品原材料を生産・製造可能な遺伝子組換え植物工場の開発した。本施設は、医薬品等を生産する遺伝子組換え植物を密閉された完全人工環境下で栽培から抽出・精製までの一貫した工程を実施可能な世界初、かつ唯一の施設である。
・当該施設を用いて医薬品原材料を生産するイチゴ、ジャガイモ等の水耕栽培技術を確立し、イヌの歯周病治療薬になるイヌインターフェロンを発現するイチゴにおいては、治験を開始する段階までに至った。

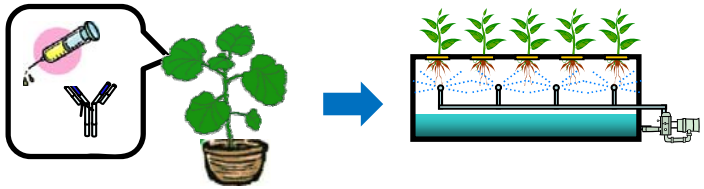
【第2期中期計画の内容】

小項目：Ⅰ-4-(3)-② 遺伝子改変植物の作成と利用

・独自に開発した遺伝子導入手法を用いて作成した遺伝子組換え植物を利用して、多品種のタンパク質を生産する技術を開発する。

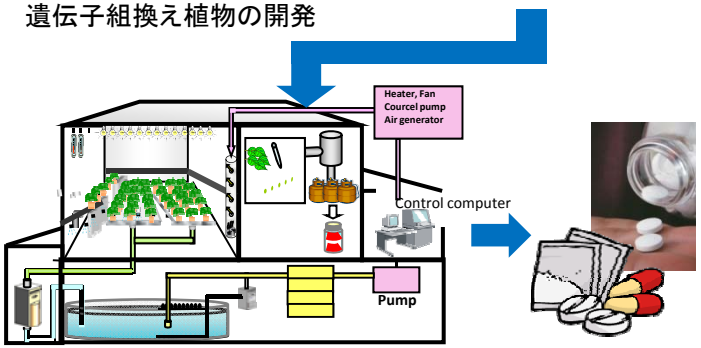
【開発技術の用途】

・医薬品等高付加価値有用物質を遺伝子組換え植物で生産させる技術は狂牛病病原体などの混入リスクの少ない、低コスト、大量生産可能な新たな産業技術として展開の可能である。
・植物工場における水耕栽培技術の開発、特に不可能といわれていたジャガイモなどの水耕液だけでの栽培は、新たな農業技術として内外から注目されている。



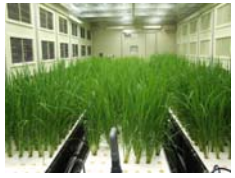
ワクチンや医薬品を生産する遺伝子組換え植物の開発

水耕栽培技術の開発



世界初：医薬原材料生産のための密閉型遺伝子組換え植物工場の開発

イヌインターフェロン生産組換えイチゴの開発から植物工場での生産・製剤化実証試験の様子



コレラワクチン生産イネの水耕栽培による生産

鳥インフルエンザワクチン生産ジャガイモの水耕栽培の成功

第2期中期目標期間の主な研究成果

脳波計測による意思伝達装置を開発　　脳神経情報研究部門

【研究成果の概要】

本研究ではヒト頭皮上から脳波を測定して脳内意思を解読し、意思伝達を行う装置「ニューロコミュニケーター」を開発した。この装置は超小型モバイル脳波計と、高速高精度の脳内意思解読アルゴリズム、さらに効率的な意思伝達アプリケーションを統合した、実用的なブレイン-マシン インターフェース（BMI）である。

【第2期中期計画の内容】

小項目：Ⅰ-3-(1)-②　BMI技術の開発

近年、「脳を理解する」ための脳科学研究（ニューロサイエンス）の成果にもとづき、「脳を活用する」ためのさまざまな技術である、ニューロテクノロジーの開発が盛んに行われている。特に注目されているのは、脳と外部機器との間で直接入出力を行うBMI技術である。産総研では革新的次世代医療技術として実験動物を対象とした侵襲型（インプラント型）BMI技術を開発するのと平行して、早期の実用化を目指したハイテク福祉機器として頭皮上脳波を計測する非侵襲型BMI技術の開発を行ってきた。

【開発技術の用途】

・ニューロコミュニケーターによって、重度運動障害者の自立支援や社会参加が促進される。
・モバイル脳波計の特性を活かして家庭内、職場、教育現場、スポーツ競技中、消費行動中、娯楽施設など様々な場面で脳情報を活用する新産業の創出が期待される。

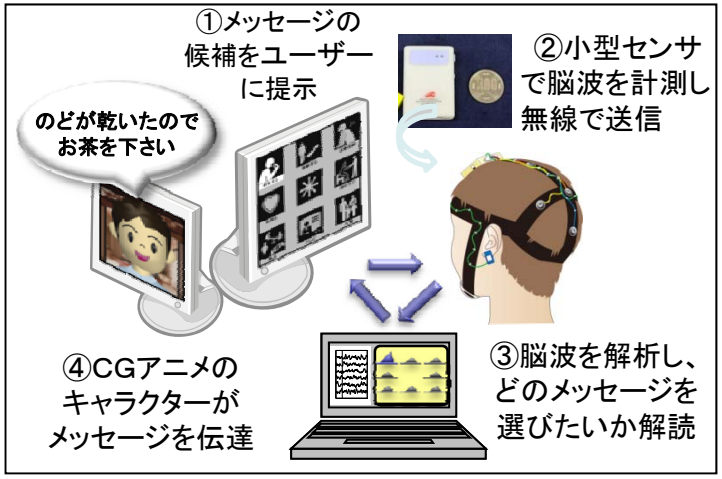


図1　ニューロコミュニケーターの模式図

図2　ニューロコミュニケーターによる意思表出

第2期中期目標期間の主な研究成果

誰にでも見やすく、わかりやすいアクセシブルデザイン　　人間福祉医工学研究部門

【研究成果の概要】

・高齢者やロービジョン（弱視）者のコントラスト感度、基本色領域、文字可読性等の視覚特性の大規模計測を実施した。そのデータに基づいて、視覚表示に最適なコントラスト、識別しやすい色の組み合わせ、読みやすい文字サイズ等に関する設計技術指針（アクセシブルデザイン技術）を提案した。
・収集した視覚特性データ及び設計技術指針は、JIS（日本工業規格）及びISO（国際標準化機構）規格として制定し、広く産業界等への普及促進を図った。

【第2期中期計画の内容】

小項目：Ⅰ-5-(1)-②　高齢社会に対応した国際・国内規格化の推進

・高齢者・障害者配慮の設計技術指針に関連した国際規格の提案及び国内規格の制定を行う。

【開発技術の用途】

・高齢者、ロービジョン者を含む多くの人々にとって見やすく、わかりやすい視覚表示の設計
［設計対象の例］
　・公共施設、病院等における案内表示、避難誘導表示
　・家電製品の操作パネル、取扱説明書
　・医薬品の使用説明書、危険物表示
　・IT機器、携帯電話等のディスプレイ

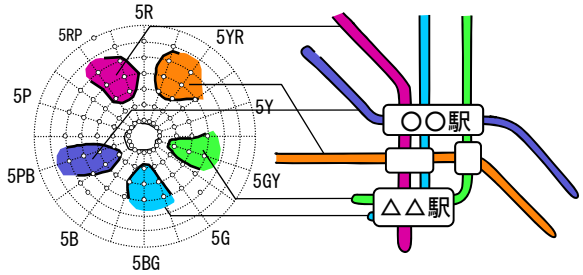


図1　識別しやすい色の組合せ表示の例（路線図）
高齢者の基本色領域データ（図中、左）を活用することにより、最適な色の組み合わせデザイン（同右）が可能となる。

図2　案内表示への適用例（羽田空港）適切な文字サイズと色の組合せの使用により、高齢者やロービジョン者にも見やすい案内表示が実現されている。